

МІСЦЕ ПРЕПАРАТУ «ДОЛОБЕНЕ ГЕЛЬ» В ЛІКУВАННІ РЕВМАТИЧНИХ ХВОРОБ

Н.М. Шуба

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

Ключові слова: ревматичні хвороби, запалення, біль у нижній частині спини, причини, лікування.

Ревматичні хвороби розглядають у всьому світі як одну з найпоширеніших патологій сучасного суспільства. Вони суттєво знижують якість життя, призводять до значних витрат на охорону здоров'я і негативно впливають на національну економіку, навіть такої багатой країни, як США.

Значні економічні витрати через ревматичні захворювання спостерігаються і в Україні. Так, щодо первинної інвалідності ревматичні хвороби займають друге місце після хвороб органів кровообігу, а тимчасова непрацездатність останніми роками вийшла на перше місце і поступається тільки гострим респіраторним вірусним інфекціям, травмам та отруєнням.

Ревматичні хвороби, основними формами яких є ревматоїдний артрит (РА), системні хвороби сполучної тканини, системні васкуліти, серонегативні спондилоартропатії та мікрокристалічні артрити, належать до найтяжчих хронічних захворювань людини (Насонова В.А., Бунчук Н.В., 1997), а фар-

макотерапія цих захворювань залишається однією з найскладніших проблем сучасної клінічної медицини (Насонов Е.Л., 1996; Шуба Н.М., 2003; Brooks P.M., 1998).

В основі запалення лежить каскад біохімічних та імунологічних процесів, регуляція яких зумовлена великою кількістю гуморальних медіаторів. Серед них провідна роль належить цитокінам — низькомолекулярним білковим молекулам.

Запалення є одним з найважливіших динамічних процесів, залучених у захист організму. Це відповідь на пошкодження або інфекцію тканин, яка реалізується численною кількістю хімічних медіаторів (рис. 1).

Як видно з рис. 1, у розвитку запалення, крім метаболітів арахідонової кислоти, вагома роль належить вільним радикалам кисню та лізосомальним ферментам.

У ліквідації запалення провідне значення мають нестероїдні протизапальні препарати.



Рис. 1. Схема розвитку запалення

Головні переваги «Долобене гелю» полягають у забезпеченні комбінованої дії: протизапальної, знеболювальної, протинабрякової, протимікробної, крім того, препарат запобігає тромбоутворенню.

Антифлогістична дія диметилсульфоксиду інактивує вільні радикали, стабілізує лізосомальні мембрани, гальмує міграцію нейтрофілів.

Під час дослідження *in vitro* при збільшенні концентрації вільних радикалів відбувається повне виснаження запасів диметилсульфоксиду, який можна розглядати як специфічну пастку для них (Parker N.B. et al., 1985). Також було встановлено, що інактивація вільних радикалів викликає додаткову стабілізуювальну дію на лізосомальні мембрани (Abok K. et al., 1984).

В експериментах *in vitro* було також показано, що диметилсульфоксид знижує швидкість міграції поліморфноядерних нейтрофільних лейкоцитів у запальні тканини (Berliner D.L., Ruhmann A.G., 1967).

Знеболювальна дія диметилсульфоксиду полягає у блокуванні ацетилхолінових рецепторів та зниженні іонної провідності в нервових клітинах. Це своєю чергою призводить до гальмування нервової провідності (Davis H.L., 1967).

Додатковим компонентом анальгезувального ефекту є гальмування утворення інгібіторів запалення.

У різних експериментах на тваринах доведено, що диметилсульфоксид спричинює гальмування агрегації тромбоцитів, що призводить до зниження тромбоемболічних ускладнень (Dujovny M. et al., 1983). Цей механізм дії диметилсульфоксиду сприяє підтриманню мікроциркуляції в судинах пошкоджених тканин.

Здатність диметилсульфоксиду підвищувати проникність для багатьох речовин можна пояснити зворотними структурними змінами в мембранах на молекулярному рівні (Creasey N.H. et al., 1971), зміною електричного опору шкіри. А також диметилсульфоксид гальмує проліферацію фіброblastів (Berliner D.L., Ruhmann A.G., 1967).

Під час дослідження вибіркового розподілу диметилсульфоксиду в тканинах організму після місцевого застосування протягом 5 днів (препарат «Долобене гель») (Luskow V., 1987) було встановлено: концентрація ДМСО в синовіальних мембранах майже в 10 разів вища ніж у крові; концентрація ДСМО у м'язах майже в 10 разів вища ніж у крові.

Гепарин підсилює розпад гістаміну, тираміну і серотоніну (Stuttgen G. et al., 1961), внаслідок чого в разі місцевого застосування поліпшує мікроциркуляцію в обробленій ділянці шкіри.

Місцеве використання гепарину також супроводжується гальмуванням активності ферменту гіалуронідази, який каталізує розпад основної речовини в сполучній тканині — гіалуронової кислоти, і тому призводить до гальмування катаболічної фази запалення (Stuttgen G. et al., 1961).

Посилення дії гепарину в поєднанні з диметилсульфоксидом засвідчили клінічні дослідження.

Декспантенол — попередник вітаміну В5, перетворюється у шкірі на пантотенову кислоту, що входить до складу коензиму А.

Сприяє загоєнню пошкоджених тканин, а також поліпшує переносність ДМСО, що підтверджено клінічними дослідженнями (Kremplen W. et al., 1991).

Диметилсульфоксид і гепарин потенціюють дію один одного у двох напрямках:

- протизапальна дія;
- гальмування тромбоутворення і поліпшення мікроциркуляції (важливого компоненту запалення).

Комбінування диметилсульфоксиду з гепарином виявилось ефективнішим способом лікування варикозного розширення вен і тромбофлебиту, ніж використання лише гепарину.

Показання до застосування «Долобене гелю»:

- запальні, дегенеративні ураження суглобів і періартикулярних тканин при ревматичних хворобах;
- біль у нижній частині спини при остеоартрози й міофасціальному синдромі;
- травма;
- захворювання вен нижніх кінцівок.

Як локальний засіб «Долобене гель» можна призначати при ревматоїдному артриті. Це аутоїмунне захворювання невідомої етіології, для якого характерним є симетричний ерозивний артрит (синовіт) та широкий спектр позасуглобових (системних) виявів.

Поширеність РА становить близько 1% населення у всьому світі, а економічні втрати внаслідок РА для суспільства можна порівняти з ішемічною хворобою серця. Через 5 років від початку захворювання попри лікування «базовими» препаратами 16% пацієнтів втрачають працездатність, а через 20 років — 90%, третина з них стають повними інвалідами.

Життєвий прогноз у пацієнтів з РА такий же несприятливий, як при лімфогранулематозі, цукровому діабеті 2 типу, трьохсудинному ураженні коронарних артерій.

Прогрес у лікуванні хворих на РА останніми роками добре простежується, якщо порівняти Міжнародні рекомендації (Американська колегія ревматологів) із фармакотерапії РА, опубліковані в 1996 та 2002 рр.

1996

- «Стандартні» НПЗП
- Глюкокортикостероїди (в/с, п/о)
- «Базові» препарати:
 - гідроксихлорохін;
 - сульфасалазин;
 - метотрексат;
 - солі золота (в/м, п/о);
 - азатіоприн;
 - Д-пеніциламін.

2002

- «Стандартні» НПЗП — ЦОГ-2 інгібітори
- Глюкокортикостероїди (в/с, п/о)
- «Базові» препарати:
 - гідроксихлорохін;
 - сульфасалазин;
 - метотрексат;
 - солі золота (в/м, п/о);
 - азатіоприн;

- Д-пеніциламін;
- циклоспорин А;
- лефлуномід;
- миноциклін;
- «біологічні» агенти:
 - мАТ до ФНП- α , рФНП-75р-Тс-IgG, рІЛ-1,
 - імуносорбція з використанням білка А
 - стафілокока.

Найбезпечніший спосіб використання НПЗП — локальний (крем, гелі). Широко застосовують як при РА, так і при інших ревматичних хворобах. Це — креми та гелі різних протизапальних засобів і зокрема комбінація диметилсульфоксиду та гепарину («Долобене гель»).

Другою нозологічною формою, при якій найчастіше призначають локальні засоби, є остеоартроз. Це гетерогенна група дегенеративних захворювань суглобів різної етіології з подібними біологічними, морфологічними та клінічними виявами і наслідком.

Остеоартроз — гетерогенна група дегенеративних захворювань суглобів різної етіології з подібними біологічними, морфологічними та клінічними виявами і наслідком.

Епідеміологія:

- 10% населення страждає на остеоартроз;
- 5% населення — до 25 років;
- 80% населення віком після 75 років має клінічні симптоми остеоартрозу;
- 90% населення віком після 65 років мають рентгенологічні ознаки остеоартрозу;
- 100% населення після 80 років мають рентгенологічні ознаки остеоартрозу.

За клінічними рекомендаціями Європейської протиревматичної ліги (EULAR 2003, 2005): від доказовості до комплексного менеджменту хворих на остеоартроз пропонуються такі лікувальні методи менеджменту хворих на остеоартроз (рекомендації EULAR 2003):

Нефармакологічні заходи

- Освіта
- Фізичні вправи
- Устілки
- Ортопедичні засоби
- Зменшення зайвої маси тіла
- Бальнеотерапія
- Телефонне консультування
- Вітаміни/мінерали
- Електромагнітна терапія
- Ультразвук
- Електростимуляція
- Акупунктура
- Харчування
- Фітопрепарати

Фармакологічні засоби

- Парацетамол
- НПЗП
- Опіодні анальгетики
- Статеві гормони
- Симптоматичні повільно діючі препарати:
 - хондроїтин сульфат,
 - неомілюючі сполуки авокадо, діацереїн,
 - глюкозаміни
- Психотропні ліки
- Локальні НПЗП

Інтраартикулярні засоби

- Кортикостероїди
- Гіалуронова кислота
- Лаваж

Хірургічні заходи

- Артроскопія
- Остеотомія
- Ендопротезування

Біль у нижній частині спини (як первинний, так і вторинний синдроми) є патологією, при якій локальна терапія є терапією вибору, зокрема застосування «Долобене гелю».

Таблиця 2. Підсумкова оцінка ефекту окремих засобів та кількість позитивних досліджень (1999—2002 рр.)

Засіб	Позитивні дослідження до плацебо	Ефект	Сила рекомендації
Ацетомінофен	1/1		A
Опіодні анальгетики	2/3		B
НПЗП	27/31	0,47—0,96	A
Локальні НПЗП	5/7	—0,05—1,03	A
Хондроїтин	5/5	1,23—1,5	A
Авокадо	3/3	0,32—1,72	B
Глюкозамін	4/6	0,43—1,02	A
Діацереїн	1/1		B
Мінерали, вітаміни	0/1		C
Освіта	3/3	0,28—0,35	A
Фізичні вправи	8/9	0,57—1,0	A
Гіалуронова к-та	18/20	0,0—0,9	B
Кортикостероїди (в/с)	6/7	1,27	A

Під синдромом болю в нижній частині спини (БНС) (Low back pain, люмбалгія) розуміють біль, що локалізується між XII парами ребер і складками сідниць.

БНС — поширена патологія у країнах з високим економічним рівнем, що сягнула розмірів епідемії.

На думку А. Walsh і співавт., це пов'язано зі зростанням навантажень на людину. В дослідженнях популяцій простежується зв'язок БНС з такими чинниками, як стать, вік, постава, м'язова сила, рухомість хребта.

Дослідження популяції спінального болю серед осіб 35—45 років у Швеції показали, що 63,3% населення протягом останнього року відчували БНС (цей показник дещо вищий у жінок), у 25% виникли серйозні проблеми з працездатністю (Gunnar V.J., Anderson A., 1998).

Дослідження спінального болю у Великобританії засвідчили, що 1992 року було втрачено 90 млн робочих днів, що поступалося тільки показнику щодо захворювань органів дихання і кровообігу, 75% хворих були віком 30—59 років, тобто люди в період активної трудової діяльності.

Значне поширення БНС, зокрема в осіб молодого і середнього працездатного віку, зумовлює велике соціально-економічне значення цієї проблеми. Тому до пріоритетних напрямів, рекомендованих ВООЗ до детального вивчення в рамках «Декади кісток і суглобів» (The Bone and Joint Decade 2000—2010), віднесено і біль у спині (WHO, 1999). Основою первинного синдрому БНС є остеохондроз хребта (спондилоз) у поєднанні з м'язово-зв'язковими порушеннями.

Остеохондроз хребта — це дегенеративне ураження хряща міжхребцевого диска з реактивними змінами тіл хребців (спондилозом).

Головні причини вторинного синдрому БНС

1. Природжені аномалії:
 - spina bifida;
 - спондилолітез.
2. Травма:
 - переломи хребців;
 - протрузія міжхребцевих дисків;
 - пошкодження міжхребцевих дисків.
3. Артрити:
 - ювенільний хронічний артрит;
 - анкілозуючий спондиліт;
 - реактивний артрит;
 - серонегативна спондилоартропатія.
4. Інші захворювання:
 - пухлини;
 - інфекції (туберкульоз, остеомієліт, гнійний дисцит, епідуральний абсцес, нагноєна гематома зачервеного простору;

- порушення метаболізму (хвороба Педжета);
- біль «слабкої постави»;
- психічні захворювання;
- метаболічні (остеопороз, остеомаляція);
- неврологічні (дебют дифузного захворювання нервової системи).

5. Проекційний біль при захворюваннях внутрішніх органів:
 - виразка або пухлина задньої стінки шлунка;
 - запалення, кіста або пухлина підшлункової залози;
 - аневризма черевного відділу аорти, що розшаровується;
 - пухлини, дивертикуліти, запалення товстої кишки.
6. Захворювання сечостатевої системи:
 - альгодисменорея;
 - пухлина і порушення розташування сечоводів;
 - пухлина і запалення простати;
 - сечокам'яна хвороба.

Головні завдання лікування первинного синдрому БНС

1. Зменшення/зняття больового синдрому.
2. Запобігання втраті хряща міжхребцевого диска і міжхребцевих суглобів.
3. Поліпшення функціональної рухомості хребта.

Зняття больового синдрому передбачає:

- пригнічення синтезу медіаторів запалення (простагландинів);
- обмеження надходження ноцицептивної імпульсації із зони пошкодження в ЦНС;
- активація діяльності протибольової системи.

При системній склеродермії «Долобене гель» використовують місцево як монотерапію, а також у комбінації з іншими препаратами, наприклад, ГК і НПЗП з метою поліпшення проведення їх у тканини, посилення терапевтичної цінності «Долобене гелю» у поєднанні з фізіотерапевтичними методами (електрофорез, фонофорез).

Отже, при ревматичних хворобах локальна терапія, зокрема гелем виробництва компанії ratiopharm «Долобене гель» (комбінація диметилсульфоксиду з гепарином), є обґрунтованою та безпечною. Враховуючи механізм дії, а саме інактивацію вільних радикалів, стабілізацію лізосомальних мембран, гальмування міграції нейтрофілів, гальмування агрегації тромбоцитів, що забезпечує протизапальну, знеболювальну, протинабрякову та антитромботичну дію, «Долобене гель» можна рекомендувати як препарат вибору для локальної терапії при ревматичних захворюваннях.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Коваленко В.М. Ревматоїдний артрит.— К., 2001.
2. Коваленко В.Н., Шуба Н.М., Шолохова Л.Б., Борткевич О.П. Ревматоїдний артрит. Диагностика и лечение / Под ред. В. Н. Коваленко.— К.: Морион, 2001.— 272 с.
3. Насонов Е.А. Нестероидные противовоспалительные препараты при ревматических заболеваниях: стандарты лечения // РМЖ.— 2001.— № 9, 7-8.— С. 265—270.
4. Насонова В.А., Бунчук Н.В. Клиническая ревматология // РМЖ.— 1997.
5. Шуба Н.М. Обґрунтування сучасних підходів до лікування раннього ревматоїдного артриту: Методичні рекомендації.— К., 2003.— 32 с.
6. Шуба Н.М. Біль в нижній частині спини — актуальна проблема клінічної медицини // Острые и неотложные состояния в практике врача.— 2006.— № 1.— С. 42—46.
7. Abok K. et al. // Virchows Arch.— 1984.— 46 (B).— P. 307.
8. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on clinical Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis // Arthritis Rheum.— 1996.— 39.— P. 713—722.
9. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid arthritis Guidelines. Guidelines for the Management of Rheumatoid arthritis. 2002 Update // Arthritis Rheumatism.— 2002.— 46.— P. 328 — 346.
10. Ann. Rheum. Dis.— 2003.— 62.— P. 1145—1155.
11. Berliner D.L., Ruhmann A.G. // Ann. N.Y. Acad. Sci.— 1967.— 141.— P. 159.
12. Choy E.H.S., Panayi G.S. // N. Engl. J. Med.— 2001.— 344.— P. 907—916.
13. Creasey N.H. et al. // Br. J. Derm.— 1971.— 85.— 368.
14. Davis H.L. // Ann. N.Y. Acad. Sci.— 1967.— 141.— 310.
15. Dujovny M. et al. // Ann. N.Y. Acad. Sci.— 1983.— 411.— 234.
16. Gunnar B.J., Anderson A. Epidemiology of low back pain // Acta Orthop. Scand.— 1998.— 69 (suppl. 281).— P. 28—31.
17. Luckow V. In: Kleine M.W., Pabst H. (Eds.) Verletzungen im Sport, W. Zuckschwerdt Verlag Munich, 1987.— 33.
18. Parker N.B. et al. // J. Free Radical. in Biol. & Med.— 1985.— 1.— 415.
19. Stuttgart G. et al. // J. Exp. Med.— 1961.— 134.— 446.

МЕСТО ПРЕПАРАТА «ДОЛОБЕНЕ ГЕЛЬ» В ЛЕЧЕНИИ РЕВМАТИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ

Н.М. Шуба

Рассмотрена проблема боли в нижней части спины. Проанализированы природа, причины и подходы к лечению этого синдрома. Нестероидные противовоспалительные средства относятся к одним из наиболее эффективных средств терапии. В частности, использование местного «Долобене гель» производства ratiopharm (100 г геля содержит 15,0 г диметилсульфоксида, 50 000 МЕ гепарина натрия, 2,5 г декспантенола) обосновано и безопасно для снятия боли и отека.

THE PLACE OF DOLOBENE GEL IN THE TREATMENT OF RHEUMATIC DISEASES

N.M. Shuba

The problem of treatment of lower back pains has been examined. The natural course, reasons and approaches to the treatment of this syndrome have been analyzed. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs refer to the most effective therapeutic agents. In particular, the topical application of Dolobene gel of Ratiopharm manufacturer (100 g of gel contains 15.0 g of dimethyl sulfoxide, 50 000 ME heparin sodium, 2.5 g of dexpanthenol) is well-grounded and safe for the elimination of pain and edema.